Lane Medical Library

Aus der medizinischen Poliklinik zu Kiel.

FEB 16 1899

Beitrag zur Lehre vom Urobilin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medizinischen Fakultät

der Kgl. Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Johannes Schoedel,

approb. Arzt

aus Chemnitz.

KIEL,

Druck von P. Peters

1898.

Aus der medizinischen Poliklinik zu Kiel.

Beitrag zur Lehre vom Urobilin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medizinischen Fakultät

der Kgl. Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Johannes Schoedel,

approb. Arzt

aus Chemnitz.

KIEL,

Druck von P. Peters

1898.

Nr. 61.
Rektoratsjahr 1897/98.
Referent: Dr. Quincke.
Druck genehmigt: Dr. Heller,
z. Zt. Dekan.

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153522_0183

Nachdem das Urobilin zuerst von Jaffé als ständiger Harnbestandteil nachgewiesen worden war, bemühten sich zahlreiche Autoren über Abkunft und chemische Constitution dieses Pigmentes Aufklärung zu geben. Dies allgemeine Interesse wurde dem Urobilin zugewendet, weil seine Ausscheidung in einem gewissen Verhältnis zu Erkrankungen der Leber, des Herzens und der Lunge und zur Resorption von Blutextravasaten zu stehen schien. Dadurch gewann der Nachweis des Urobilins diagnostischen Wert.

Schon Jaffé machte darauf aufmerksam, dass das Pigment zuweilen erst nach einiger Zeit im Urin zu finden ist, wobei zugleich ein Nachdunkeln desselben beobachtet wird, und schloss daraus, dass noch ein zweiter Körper vorhanden ist, aus dem sich beim Stehen an der Luft das eigentliche Pigment bilden kann. Dieser Körper wurde deshalb von ihm als Chromogen des Urobilin bezeichnet.

Nach Jaffé beschäftigte sich zunächst mit diesem Farbstoff Maly. Ihm gelang es, aus Bilirubin und Biliverdin durch Reduction mit Natrium-Amalgam einen Körper zu gewinnen, den er mit dem Urobilin Jaffé's für identisch erklärte und mit dem Namen Hydrobilirubin belegte.

Darauf stellte Hoppe-Seyler das Urobilin künstlich durch Reduction aus Haemoglobin und Haematin her.

Die Identität dieser Reductionsproducte mit dem Urobilin Jaffé's wurde jedoch von Le Nobel und Mac Munn angefochten.

Besonders letzterer beschäftigte sich viel mit diesem Pigment und auf Grund seiner Untersuchungen stellte er als erster die Behauptung auf, dass das Urobilin des normalen und des pathologischen Harns nicht dasselbe wäre und man dementspre-

chend ein normales und ein pathologisches Urobilin unterscheiden müsste. Auch von dem Chromogen nahm er zwei Formen an und unterschied ein normales und ein pathologisches Urobilinogen.

Isoliert dargestellt wurde das Chromogen von Eichholz.

Die letzte bedeutendere Arbeit auf chemischem Gebiet ist die von Jolles. In Übereinstimmung mit Mac Munn konstatirt auch er das Vorhandensein eines normalen s. physiologischen und eines pathologischen Urobilins; ebenso giebt es auch nach ihm zwei verschiedene Chromogene.

Das Gesammtresultat dieser Arbeiten in Bezug auf das Vorkommen des Pigments und seines Chromogens im Urin ist demnach folgendes:

Der Harn enthält einen Farbstoff: Das Urobilin. Dieses ist im normalen und im pathologischen Urin nicht derselbe Körper, beide zeigen chemische und optische Verschiedenheiten. Neben diesen Farbstoffen kommt meist noch ein Körper vor, aus dem sie sich bilden können, das Chromogen des Urobilins. Auch davon ist eine normale und eine pathologische Form zu unterscheiden.

Über den Ort der Entstehung dieses Pigmentes ist und wird noch viel diskutiert. Schon ein Blick auf die Versuche der künstlichen Herstellung des Urobilins verrät, wo man die Quelle der Urobilinbildung suchte. Im Laufe der Jahre wurden folgende Theorien zur Discussion gestellt:

1. Die Urobilinuria nephrogenes
2. „ „ histogenes
3. „ „ hepatogenes
4. „ „ haematogenes
5. „ „ enterogenes

Die Urobilinuria nephrogenes und histogenes sind wohl als experimentell widerlegt zu betrachten. Für die dritte Theorie würde zwar das Vorkommen des Urobilin in der Galle sprechen, allein dies kommt allem Anschein nach durch Resorption aus dem Darm in's Pfortaderblut und damit in die Leber. Mit der Ausscheidung des Urobilins in der Leber selbst hat dies Vor-

handensein in der Galle nichts zu thun, da bei völligem Verschluss des Ductus choledochus die Urobilinurie sistiert.

Die neuesten Arbeiten über den Ort der Bildung des Urobilin und zwar ganz besonders die Veröffentlichungen von Friedr. Müller geben als Hauptquelle der Urobilin-Entstehung den Darm an und stellen die Ansicht auf, dass das Hydrobilirubin des Darms, wenn nicht völlig identisch mit dem Urobilin, so wenigstens ausserordentlich nahestehend ist und dass die Resorption desselben zur Urobilinurie führt.

Gerhard glaubt freilich noch immer in gewissen Fällen an eine haematogene Urobilinurie, die man hauptsächlich bei Resorption von Blutextravasaten annehmen könnte. Die Vertreter der ausschliesslichen Urobilinuria enterogenes erklären die vermehrte Urobilinurie jedoch in diesen Fällen als eine Folge von Pleiochromie, d. h. der Überladung der Galle mit Pigment, die natürlich eintreten muss, wenn der Leber Blutfarbstoff in abnormer Menge zugeführt wird.

Dies ist der augenblickliche Standpunkt der Wissenschaft betreffend des Urobilins und seiner Entstehung.

Die Ansichten über den praktischen Wert des Urobilin-Nachweises sind zur Zeit sehr geteilt, denn man weiss nicht recht, ob die von Mac Munn, Eichholz und Jolles angegebenen Unterscheidungsmerkmale praktisch verwertbar sind, resp wenn nicht, wo die Grenze zwischen normalem und pathologischem Urobilingehalt zu ziehen ist, falls man nicht jedesmal zu der umständlichen quantitativen Analyse seine Zuflucht nehmen will, wie sie z. B. von Hoppe-Seyler erfolgreich ausgeführt wurde. Allein dies ist dem Praktiker wohl meist ein Ding der Unmöglichkeit.

Diese Arbeit galt einigen diesbezüglichen Punkten und hat zu diesem Zweck die Erörterung folgender Fragen versucht:

1. Welche colorischen und spectroscopischen Erscheinungen kommen beim Urobilin-Nachweis im normalen Harn zur Beobachtung?

2. Wie oft und unter welchen Verhältnissen kommt Urobilin im normalen Harn vor?

3. Wie ist das Verhältnis des Chromogen zum fertigen Urobilin?

4. Sind die von Mac Munn, Eichholz und Jolles gefundenen spectralen, colorischen und chemischen Merkmale des normalen und des pathologischen Urobilin von praktischer Bedeutung?

5. Ist der Urobilin-Nachweis von hoher diagnostischer Bedeutung?

ad 1. Untersucht wurden 105 *) Urine relativ gesunder Personen jeden Alters und zwar wurden stets Morgen-Urine verwendet, weil es sich bei dem Urobilin des normalen Harns fast ausnahmslos um geringe Quantitäten handelt und die stärkste Concentration des Urins deshalb sehr erwünscht war. Die Proben wurden stets am Morgen desselben Tages angestellt, an dem der Urin entleert worden war.

Von den verschiedenen Urobilin-Proben wurde folgende angewendet, welche nach den Erfahrungen v. Starcks neben Einfachheit der Ausführung noch die relativ besten Resultate liefert:

Pigment und Chromogen wurden aus ca. 15 ccm Urin im Reagensglas durch Schütteln mit ca. 3 ccm Chloroform extrahiert. Dann wurde der Urin bis zur Oberfläche des Chloroforms abgegossen, dem letzteren fünf Tropfen alkoholische Chlorzinklösung zugesetzt und zuletzt noch zur Aufhellung des Extractes event. etwas Alkohol absolut. zugefügt.

Der Verlauf war dann meist der, dass sich in einigen Fällen sofort, in den meisten erst nach einigen Stunden oder einem halben Tage eine leichte Rosafärbung zeigte, die allmählich an Intensität zunahm. Nach und nach im Laufe von 1—7 Tagen ging dann diese Farbe in ein dunkleres Rosa, ein Rostbraun, Braungelb und Gelb über. Mit dieser Farbe hörte der Pigmentwechsel stets auf.

Zuweilen trat zunächst gar keine Farbenreaction auf und erst nach 3—7 Tagen stellte sich dann direct eine Gelbfärbung ein; die Erklärung dafür findet sich weiter unten unter dem Ergebnis der spectroscopischen Untersuchungen.

*) Seitdem wurden noch ca. 20—30 Urine untersucht, die an dem Resultat nichts änderten.

Fluorescenz trat nur auf, wenn das Chloroformextract aus alcalischem resp. neutralem Urin gewonnen wurde und auch in diesen Fällen nicht immer, sondern nur dort, wo die Intensität der Rosafärbung ein gewisses Hellrosa nicht überschritt. Trat der Übergang in rostbraune Färbung auf, so nahm entsprechend der Zunahme ihrer Intensität die Stärke der Fluorescenz ab, um allmählich ganz zu verschwinden. Näheres findet sich darüber weiter unten unter Spectrum I.

Welche spectroscopischen Bilder lieferte nun der Urobilin-Nachweis? *)

Auch nach der hier angewendeten Methode der Urobilin-Probe wird das Spectrum ebenso wie die charakteristische Pigmentierung und Fluorescenz meist nicht sofort sichtbar, ein Fehler, der ja allen bisher bekannten Urobilin-Proben anhaftet.

In ca. 50 % aller Fälle klärte sich die Chloroformlösung nach ½ bis 1 h. soweit auf, dass man einen deutlichen Absorptionsstreifen bemerken konnte. In den übrigen 50 % zeigte sich dieser Streifen erst nach einem halben bis zu mehreren Tagen. Einige Male wurde das specifische Spectrum erst am 7. Tage deutlich. Dann war meist mit dem Erscheinen desselben das Auftreten einer Gelbfärbung in den betreffenden Lösungen zu beobachten, während vorher gar keine Pigmentierung, oder höchstens ein ganz schwaches Rosa vorhanden war. Der Absorptionsstreifen dieser Extracte hielt sich streng zwischen den Frauenhofer'schen Linien b. und F. (confr. unten Spectrum II.).

Doch trat dieselbe Gelbfärbung, wie oben erwähnt, auch nach vorhergehender deutlicher Rosafärbung auf. War dann schon ursprünglich der Streifen zwischen b und F vorhanden gewesen, so trat mit dem Übergang in die gelbe Pigmentierung in dem Spectrum meist die Tendenz auf, sich über b und F hinaus auszubreiten.

Es ist eigentlich zu verwundern, dass das Auftreten der gelben Pigmentierung das eine Mal einen scharfen Streifen zwischen

*) Alle diese Untersuchungen wurden nur mit einem Taschenspectroscop ausgeführt, weil die Absicht bestand, praktisch brauchbare Ergebnisse zu gewinnen. Ein grösseres Spectroscop gehört aber wohl nur in den seltensten Fällen zum Instrumentarium eines Medicus practicus.

b und F giebt, das andere Mal dagegen den Punkt bedeutet, wo der ursprünglich vorhandene Streifen diese Grenzen überschreitet.

Diesen Widerspruch möchte ich, ehe ich auf die Beschreibung der einzelnen Spectra eingehe, in folgender Weise erklären:

Als Folge der weiter unten beschriebenen Veränderlichkeit der Spectra hat sich mir die Überzeugung aufgedrängt, dass das Uribilin ein ziemlich labiler chemischer Körper ist. Es ist im Harn Veränderungen unterworfen, die sich wohl hauptsächlich unter dem Einfluss der Luft und zwar des Sauerstoffs der Luft vollziehen. Der geschilderte Wechsel der Pigmentierung und die verschiedenen Variationen des Absorptionsstreifens resultieren aus diesem Oxydationsprocess. Wenn ich auch nicht so weit gehen möchte wie Jolles, der aus der Identität der Spectraluntersuchungen von Urobilin des normalen Harns und von Oxydationsproducten des Bilirubin den Schluss zieht, dass das normale Urobilin ein Oxydationsproduct des Gallenfarbstoffs sei im Gegensatz zu dem pathologischen Urobilin, einem Reductionsproduct desselben Pigments, so bin ich doch wenigstens der Meinung, dass Oxydationsprocesse bei der Beobachtung von Urobilinproben aus normalen Harnen eine bedeutsame Rolle spielen; eine Rolle, die im pathologischen Urin weniger in die Erscheinung tritt, weil hier die Quantität der einzelnen Umwandlungsproducte des Urobilin eine so grosse und damit die Intensität des Absorptionsstreifens eine so starke ist, dass feinere Beobachtungen in Bezug auf gradweise Veränderungen des Streifens ausgeschlossen sind.

Die Variationen im Absorptionsstreifen bestehen nun in einem Übergreifen der beiderseitigen Schattengrenzen über die Linien b und F, die ja den Absorptionsstreifen des reinen Urobilin, wie wir es aus sauren Urinen bekommen, streng begrenzen. Die nunmehrige Absorption erstreckt sich nach links höchstens bis zu E, nach rechts scheint sie weniger beschränkt zu sein, doch sind Täuschungen hier möglich, weil die Lichtempfindung im Violett ja weniger ausgesprochen ist, als im Gelbgrünen. Es besteht nun nach meiner Erfahrung ein gewisses gegensätzliches Verhältnis der Farbenwirkung und Lichtabsorption zwischen dem eigentlichen Urobilin und seinen Oxydationsproducten. Die Farben-

wirkung des Urobilin selbst ist schwach, während seine absorbierende Wirkung eine sehr starke ist. Umgekehrt verhalten sich die Oxydationsproducte. Die höchsten unter diesen bewirken zwar eine intensive Gelbfärbung, das Absorptionsvermögen ist ihnen aber völlig verloren gegangen. Dies ist ein Punkt, den man wohl mit zur Kräftigung von Jolles' Ansicht anführen könnte, dass nämlich das letzte Oxydationsproduct des Urobilins der normale gelbe Harnfarbstoff sei.

Dieses gegensätzliche Verhältnis zwischen Farbwirkung und Absorptionsvermögen verwerte ich nun zur Erklärung der vorgenannten Erscheinungen, wobei das Auftreten der gelben Pigmentierung einmal der Zeitpunkt für das Auftreten des normalen Urobilinstreifens war, das andere Mal für den Eintritt des Streifens seiner Oxydationsproducte. (Conf. S. 9, Absatz 4 u. 5.)

In dem ersten Fall war überhaupt nur wenig Urobilin resp. Chromogen im Urin vorhanden. Die Farbwirkung des Urobilins war so gering, dass sie gar nicht oder nur sehr wenig bemerkbar wurde; sobald aber die farbig wirksameren Oxydationsproducte entstanden, trat eine bemerkbare Gelbfärbung auf. In der Zwischenzeit war aus dem Chromogen soviel Urobilin gebildet worden, dass es spectroscopisch bemerkbar wurde, während seine farbige Wirkung durch die Farben der Oxydationsproducte unterdrückt wurde. Die Oxydationsproducte hingegen konnten wegen der geringen vorhandenen Menge nur farbig Einfluss gewinnen; spectroscopisch war ihr Einfluss zu gering, um einen bemerkbaren Absorptionsstreifen zu schaffen.

In ähnlicher Weise erklärt sich auch der Eintritt des Streifens der Oxydationsproducte mit Übergang der Rosafärbung in Gelbfärbung. Es ist hier von Anfang an im Harn ziemlich viel Urobilin vorhanden. Die Folge ist deutliche Rosafärbung und deutlicher Streifen zwischen b und F. Aus der grösseren Quantität des Urobilins wird nun aber auch eine grössere Quantität seiner Oxydationsproducte gebildet. Diese überdecken mit ihrer Pigmentwirkung die des reinen Urobilins: Das Rosa geht in Rostfarben und Gelb über. Zugleich bewirkt ihre grössere Quantität aber auch eine absorbirende Wirkung: Es tritt eine Verbreiterung des Urobilinstreifens ein.

[Anmerk: Dass eine derartige Umwandlung des Urobilins resp. seines Chromogens vor sich geht, glaube ich auch aus dem Ergebnis des folgenden Versuchs schliessen zu dürfen: Es gelang mir, einen Urin, der eine recht deutliche Urobilinreaction gab, steril aufzufangen und ca. 5 Monate keimfrei zu erhalten. Eine andere Portion desselben Urins ging zwar in Gährung über, wurde aber eben so lange aufbewahrt. Nach Verlauf dieser Zeit wurde die Urobilinprobe aufs neue angestellt; diesmal jedoch in beiden Portionen erfolglos. Das Chloroform-Extract nahm nur etwas gelblich-braune Färbung an, ähnlich den Proben, die nach langem Stehen nur noch die Endprodukte der Urobilin-Oxydation enthielten. Ein Absorptionsstreifen war trotz mehrfacher Versuche in keinem Falle zu finden.

Das Übergehen des gelben Endproduktes in das Chloroform würde in diesem Falle freilich gegen Jolles' Ansicht sprechen, dass es identisch ist mit dem gelben Harnfarbstoff, da dieser nie im Chloroform extrahiert zu werden pflegt; man müsste denn annehmen, dass der Urin in diesem Fall — er war ja bedeutend nachgedunkelt — mit dem gelben Pigment in einem solchen Grade überladen war, dass er dasselbe leichter als normal abgab. —

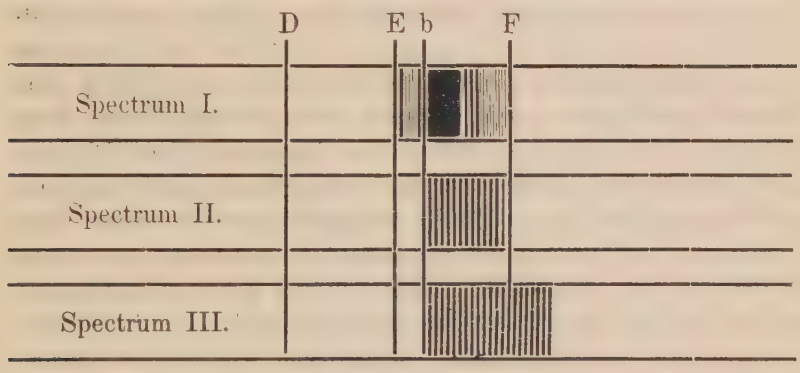
Weiter spricht für eine fortlaufende Veränderung des Urobilin die längere Beobachtung ein und derselben Probe, die im Laufe von Tagen allmählich eine Reihe von Spectren giebt, wie sie weiter unten geschildert werden sollen. Die Beobachtung im Taschenspectroscop ist hierfür allerdings sehr mangelhaft, weil keine Längenmasse der Ausbreitung des Absorptionsstreifens genommen werden können, trotzdem bin ich überzeugt, dass Untersuchungen mit einem grossen Spectroscop ähnliche Resultate liefern würden. —

Endlich möchte ich noch erwähnen, dass man diesen Oxydationsprocess durch Zusatz von rauchender Salpetersäure künstlich beschleunigen kann, wobei man auch ähnliche Spectren wie bei längerer Beobachtung der gleichen Urobilinprobe erhalten kann. Setzt man zu viel von dem oxydierenden Reagens zu, so wird der Oxydationsvorgang sofort vollständig vollzogen und man

erhält ein Chloroform-Extract von gelbbrauner Färbung ohne Spur eines Absorptionsstreifens.]

Über die verschiedenen Absorptionsspectra, die zur Beobachtung kamen, bleibt nach den vorausgesandten Bemerkungen nur noch wenig zu sagen. Schon Jaffé wusste, dass das spectrale Bild ein verschiedenes ist, je nachdem der Urobilin-Nachweis aus einem alkalischen oder sauren Urin geführt wird.

Ich lasse hier 3 Abschnitte von spectroscopischen Bildern folgen, die mir die Haupttypen der spectralen Urobilin-Wirkung zu zeigen scheinen:



Zu dem Absorptionsspectrum I möchte ich folgendes bemerken:

Es ist der typische Streifen, wie er aus alkalischen und amphoteren, höchstens noch aus ganz schwach sauren Harnen bei Anwendung obiger Methode gewonnen wird. Er zeigt auch eine gewisse Beziehung zur Fluorescenz. Nur in fluorescierenden Lösungen wird er beobachtet und zwar nur in solchen, in denen die Fluorescenzwirkung die Rosafärbung an Intensität übertrifft. Sobald die Rosafärbung einen tieferen Farbenton gewinnt, verschwindet allmählich die Fluorescenz und zugleich geht das Absorptionsspectrum I in II oder eine Zwischenstufe zwischen II und III über. Nach Jaffé ist die Verschiedenheit dieses Spectrums mit dem aus einem sauren Urin nur abhängig von der Alcalescenz resp. Acidität des Harns. Im übrigen sollen die die Absorption verursachenden Körper die

gleichen sein. Eichholz giebt nun der Ansicht Ausdruck, dass sich in alcalischen Lösungen, also auch im alcalischen Urin stets mehr Chromogen als fertiges Urobilin findet. So ist es mir nicht unwahrscheinlich, dass das Spectrum des alcalischen Harns auf folgende Weise erklärt werden kann:

Das reine Chromogen giebt nach Eichholz gar keinen Absorptionsstreifen. Dies kann demnach nicht die Ursache des Spectrum I sein. Es ist aber im alcalischen Harn wohl in der gleichen Menge vorhanden wie im sauren. Diesen Schluss kann man daraus ziehen, dass man durch Ansäuern sehr schnell aus dem Spectrum des alcalischen Harns das des sauren in sehr demonstrativer Sichtbarkeit gewinnen kann. Man muss deshalb wohl annehmen, dass Alcalescenz der Oxydation des Chromogens hinderlich ist, während Acidität dieselbe beschleunigt. Eine geringe Menge von Urobilin wird trotzdem auch im alcalischen Harn gebildet; dafür scheint wenigstens die Ausdehnung des Schattens zu sprechen, der ungefähr den Raum zwischen b und F einnimmt. Die Verstärkung aber, die der Absorptionsstreifen in der Nähe der Linie b erfährt, deutet nur darauf hin, dass ein bestimmter Körper in ganz besonderer Menge gebildet wird, und zwar handelt es sich hier wohl um eine Oxydationsstufe des Chromogens, die zwischen diesem und dem eigentlichen Urobilin einzuordnen ist. Für diese ist jedenfalls ein Streifen nahe der Linie b characteristisch und dadurch entsteht dann das Spectrum des alcalischen Urins. Es bestände demnach eigentlich aus zwei Streifen, die auf einander gelegt sind. Einem schwachen Streifen des Urobilin und einem stark ausgeprägten des vorbeschriebenen Körpers. Ein und derselbe Körper kann kaum Ursache des verschiedenen Spectrums im alcalischen und sauren Urin sein, weil es sonst ebensowohl gelingen müsste, durch Zusatz von Alcali aus dem sauren Spectrum das alcalische herzustellen, wie man vice versa aus dem alcalischen das saure schaffen kann. Dies ist jedoch unmöglich. Dass thatsächlich eine, wenn auch langsame, weitere Oxydation stattfindet, geht daraus hervor, dass allmählich im Verlaufe mehrerer Tage die Rostbraun- und Gelbfärbung in der Lösung auftritt und in diesem Stadium Spectra sichtbar werden, die sich von dem Spectrum III nur durch schwächere Schattenbildung unterscheiden.

Spectrum II ist das, welches man zumeist zu Gesicht bekommt. Es liegt zwischen b und F, bildet sich nur aus saurem Urin und kann an Intensität die verschiedensten Stärkegrade der Absorption zeigen. Es ist als das Spectrum des reinen Urobilin aufzufassen.

Allerdings findet man häufig genug Variationen, die sich in einem Uebergreifen des Streifens über b oder F oder über beide hinaus bemerkbar machen. Diese accessorischen Schatten zeigen dann meist bedeutende Intensitätsunterschiede und deuten darauf hin, dass, wie oben beschrieben, der Oxydationsprocess nicht mit der Bildung des Urobilins beendet ist, sondern dass er weiterschreitet. Diese Schattenbilder nähern sich dann mehr und mehr dem

Spectrum III. Dieses überschreitet im Gelbgrün nie die Linie E, während die Grenze im Violett (s o.) weniger genau anzugeben ist. Obgleich ich in seltenen Fällen das gesammte Violett verdeckt sah, glaube ich doch nicht, dass sich die Absorptionswirkung des Urobilins bis zu dieser Ausdehnung erstreckt. Ich beobachtete ebenso wie andere Autoren, dass in solchen Fällen der benutzte Harn stark pigmentiert war und dass wohl andere, mit extrahierte Pigmente, den an und für sich weniger lichtstarken Teil des Spectrums verdeckten.

Die Urobilinwirkung erstreckt sich meiner Erfahrung entsprechend höchstens bis zum 1. Drittel des violetten Teils des Spectrums. Als Beweis führe ich vor allem die Thatsache an, dass auch im pathologischen Harn, wo doch der Urobilingehalt bedeutend erhöht und seine Absorption dementsprechend sehr verschärft ist, der Streifen nicht auf den ganzen violetten Spectralteil übergreift. Damit komme ich auch zugleich auf die Bedeutung dieses Spectrums, ich möchte es direkt als Spectrum des patholog. Urobilins bezeichnen im Gegensatz zu Spectrum I und II, die nur bei physiolog. Urobilingehalt auftreten. Man kann freilich bei starkem Urobilingehalt auch aus normalem Harn diesen Streifen erhalten, aber nie sofort; stets entwickelt er sich dann erst nach mehreren Tagen, wenn die das Urobilin überschreitende Oxydation diese Ausdehnung des Urobilinstreifens bewirkt.

Wenn ich dies Spectrum als das des pathologischen Urobilin bezeichne, so muss dies cum grano sa'is verstanden werden. Wenn ich von pathologischem Urobilin rede, so meine ich nicht einen Körper, der sich chemisch von dem Urobilin des normalem Harns unterscheidet, sondern es ist nur ein Quantitätsbegriff. Meines Erachtens ist, — wie ich weiter unten noch ausführen werde — kein chemischer Unterschied zwischen normalem und pathologischem Urobilin vorhanden. Nur die verschieden grosse Quantität bewirkt den spectralen Unterschied.

Es wird im pathologischen Harn sehr viel Urobilin ausgeschieden, daher auch dem Oxydationsvorgang ein grosses Angriffsfeld geboten und so wohl auch die höheren Oxydationsproducte in grosser Menge gebildet. Auf diese Weise muss dann der weit ausgedehnte Absorptionsstreifen entstehen und zwar ist dieser in allen Teilen homogen und lässt in den äussersten Enden keine Intensitäts-Unterschiede bemerken, weil auch die höheren Oxydationsproducte in so grosser Menge vorhanden sind, dass sie in ihren Absorptionsgebieten ebenfalls eine vollkommene Schattenbildung bewirken.

Bei normalem Urobilingehalt, also im normalen Harn, kann wie oben gesagt der Absorptionsstreifen ähnliche Ausdehnung gewinnen, aber erst nach Tagen, weil hier die höheren Oxydationsproducte langsamer und in geringerer Menge gebildet werden. Daher kommt es auch, dass dann der Streifen nicht bis an die äussersten Grenzen gleiche Schatten-Intensität besitzt, sondern auf beiden Seiten abgeblasst erscheint, während nur zwischen b und F ein intensives Schwarz zu sehen ist.

ad 2.

Wie oft und unter welchen Verhältnissen kommt Urobilin im normalen Harn vor?

Der Absorptionsstreifen war in circa 90 % aller Fälle nachzuweisen.

Wenn man jedoch bedenkt, dass durch das Schütteln mit Chloroform nur ein Teil des vorhandenen Urobilins extrahiert wird, und der Urobilingehalt des Extractes nicht ganz unwesentlich sein muss, um eine deutliche Reaction in einer Schicht von

1 cm Dicke (Reagensglas) zu erzielen, so ist Jaffé wohl berechtigt, wenn er dies Pigment als ständigen Harnbestandteil bezeichnet.

Verhältnis des Urobilingehaltes zur Farbe des Urins.

Der Farbenwert der verschiedenen Urine konnte natürlich nur annähernd durch Schätzung bestimmt werden. Das Verfahren bestand darin, dass jeder Urin in eine Scala von 9 Nuancen eingereiht wurde.

Das Resultat war folgendes:

1) Auf 79 Fälle mit deutlichem Absorptionsstreifen kam eine Durchschnittsfarbe = 3,98. Die Grenzwerte der betreffenden Urine waren 2 und 9.

2) Auf 16 Fälle mit angedeutetem Streifen kam eine Durchschnittsfarbe = 3,49. Grenzwerte waren 2 und 9.

3) Auf 9 Fälle ohne Streifen
eine Durchschnittsfarbe = 2,74
Grenzwerte 2 und 6.

Im Allgemeinen findet sich also mehr Urobilin in den dunkler gefärbten Urinen. Doch auch sehr schwach pigmentirte Harne können so viel Urobilin enthalten, dass deutliche Absorptionsstreifen entstehen. Die Farbe des Urins wird jedenfalls durch normalen Urobilingehalt nur ganz unwesentlich beeinflusst.

Verhältnis des Urobilingehaltes zum spec. Gewicht.

Aus den Fällen mit deutlichem Streifen liess sich ein mittleres specifisches Gewicht = 1022,3 berechnen.

Aus denen ohne Streifen ein mittleres specifisches Gewicht = 1016,6.

Nimmt man das specifische Gewicht als Mass des Stoffwechsels, so kann man hieraus ersehen, dass im Allgemeinen bei höherem Stoffumsatz die Urobilin-Ausscheidung eine bedeutendere ist. Doch ist das specifische Gewicht nicht in jedem Fall massgebend, wie ein Urin beweist, der bei einem specifischen Gewicht von 1009 einen deutlichen Streifen gab, während ein anderer von 1022 specifisches Gewicht keine Spur erkennen liess.

Verhältnis des Urobilingehaltes zu Geschlecht und Alter.

Deutliche Resultate erzielten vom

männlichen Geschlecht	93,3 %
weiblichen Geschlecht	86,2 „
von Erwachsenen	94,2 „
„ Kindern unter 14 J.	90,9 „

Aus den beiden letzten Zahlen wurde nochmals aus jeder das Verhältnis bei erwachsenen Individuen und bei Kindern männlichen und weiblichen Geschlechts berechnet. Es fand sich auch dabei wieder ein stärkeres Auftreten des Urobilins im Urin erwachsener Individuen männlichen Geschlechts vor solchen weiblichen Geschlechts. Bei den Urinen der Kinder war dieser Unterschied jedoch nicht mehr zu Recht bestehend; hier waren die Verhältniszahlen für beide Geschlechter ungefähr gleich.

Den Urin Neugeborener zu untersuchen, habe ich leider unterlassen. Die Angabe anderer Autoren, dass sie nie in solchen Urinen das Urobilin nachweisen konnten, ist mir sehr wahrscheinlich, weil es mir in keinem von 7 Fällen gelang, das Hydrobilirubin im Meconium nachzuweisen.

Verhältnis des Urobilingehaltes zur Reaction des Urins.

Von 91 sauren Urinen zeigten 82 einen Streifen, während er bei 9 ausblieb.

11 amphotere und 3 alcalische Urine zeigten hingegen alle eine deutliche Reaction.

Irgend welche Schlüsse erlaubt dies Resultat kaum, da die Zahl der amphoteren und alcalischen Urine zu gering ist.

Es ist an dieser Stelle vielleicht nochmals die Thatsache erwähnenswert, dass, wie auch Eichholz schon betont, der Chromogengehalt im alcal. Urin grösser ist als der Gehalt an fertigem Urobilin. Im sauren Harn hingegen wird das Chromogen schnell in eigentliches Urobilin und die höheren Oxydationsstufen verwandelt. Man kann davon sogar praktisch Gebrauch machen: Wenn man die Acidität des Urins durch Salzsäure-Zusatz erhöht,

so beobachtet man im Laufe eines Tages ein sehr starkes Nachdunkeln des Harns und kann nun zuweilen bei hinreichender Urobilin-Entwicklung schon im Urin selbst den Absorptionsstreifen nachweisen.

Ich versuchte das zur Verbesserung meiner Untersuchungsmethode zu verwenden, indem ich den zu prüfenden Urin zunächst mit Salzsäure versetzte und nach circa 12 h die Urobilinprobe ausführte. Trotzdem der Urin selbst jetzt schon einen Absorptionsstreifen erkennen liess, gelang es nun nicht, aus einem Chloroform-Extract eine intensivere Spectralprobe zu gewinnen als aus einem Auszug aus demselben, aber nicht angesäuerten Urin. Ich erkläre mir das in der Weise, dass man mit dem Chloroform mehr das Chromogen und seine niedersten Oxydationsstufen extrahiert, während die höheren nicht mehr aus dem Harn extrahiert werden. In dem angesäuerten Harn wird die Oxydation nun wahrscheinlich sehr beschleunigt und so haben wir im Harn selbst zwar die Zeichen einer starken Urobilin-Entwicklung, im Chloroform-Extract vermögen wir aber trotz höheren Urobilin-Gehaltes des Harns selbst kein intensiveres Spectrum zu gewinnen. Man könnte dieses Ergebnis sogar mit für die Ansicht von Jolles' sprechen lassen, dass das höchste Oxydationsproduct des Urobilins der gelbe Harnfarbstoff ist; denn auch dieser geht ja nie in das Chloroform-Extract über.

Verhältnis des Urobilingehaltes zur Ernährung.

Es fiel mir des öfteren auf, dass Mitglieder derselben Familien grosse Übereinstimmung zeigten. Deshalb untersuchte ich bei 5 Familien von je 4—6 Gliedern, Eltern und Kindern, den Urin und konnte meist eine ausserordentliche Ähnlichkeit in Bezug auf die Urobilin-Ausscheidung unter Gliedern der gleichen Familie nachweisen. Eine einzige auffällige Ausnahme war zu konstatieren und diese erklärte sich dadurch, dass die betreffende Person den ganzen Tag ausser Hause zubrachte und nur den Morgenkaffee mit ihren Angehörigen zusammen genoss. Diese Übereinstimmung der Urobilin-Ausscheidung bei Mitgliedern der gleichen Familie glaube ich mit Recht auf die gleiche Ernährung zurückführen zu dürfen und zwar scheint mir hier ver-

mehrte oder verminderte Fleischkost einen wesentlichen Einfluss zu haben. Während auch bei den Erwachsenen der ärmeren Bevölkerung die Urobilin-Ausscheidung sich oft in recht bescheidenen Grenzen bewegt, gelingt es zum Beispiel bei Studenten, die ja meist reichliche Fleischnahrung geniessen, fast regelmässig eine sehr deutliche Reaction nachzuweisen. Ob nun der Blutfarbstoff, eventuell auch der Muskelfarbstoff der Fleischnahrung resp. deren Derivate direkt im Darm zu Hydrobilirubin reduziert wird, oder ob er resorbiert wird und darauf in der Leber eine vermehrte Gallenfarbstoffproduction erregt und so durch Pleiochromie zu vermehrter Urobilinurie führt, wage ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls haben wir hier einen Factor, der mit berücksichtigt werden muss bei Beurteilung des diagnostischen Wertes der Urobilin-Ausscheidung.

Aus dem gleichen Grunde findet sich wohl auch nicht selten eine nicht unbedeutende Urobilinurie vergesellschaftet mit einer stärkeren Indicanurie. Es wird eben mehr Eiweiss aufgenommen und ebenso mehr Eiweiss der Darmfäulnis ausgesetzt und so ist eine verhältnismässig hohe Indican-Ausscheidung leicht erklärlich.

Noch in einem anderen Falle finden sich gleichzeitig Indican- und Urobilinurie, nämlich bei Dickdarmkatarrhen, wie v. Starck's Untersuchungen beweisen. In diesen Fällen ist die Indican-Ausscheidung natürlich durch vermehrte Darmfäulniss, die Urobilinurie wohl durch Stagnation des Darminhaltes und dadurch gesteigerte Resorption des Hydrobilirubin bedingt.

Ad 3.
Wie ist das Verhältnis des Chromogen zum fertigen Urobilin?

Es sind beide Körper als Produkte des Stoffwechsels anzusehen und es ist sicher, dass nicht nur Chromogen entleert wird und dass das Urobilin sich nur teilweise erst später unter der Einwirkung von Licht und Luft aus dem Chromogen bildet. Ich fing des öfteren Urin sofort bei seiner Entleerung in dunkler Flasche auf. Die Prüfung auf Urobilin, die alsbald ausgeführt wurde, gab annähernd dieselbe Stärke der Reaction, wie eine

Probe desselben Urins, die längere Zeit Luft und Licht ausgesetzt war. Es hat deshalb nur wenig Wert, wenn man den Urin längere Zeit stehen lassen wollte, bevor man die Probe ausführt; denn die Menge des nachgebildeten Urobilins ist nur unbedeutend gegenüber der vorhandenen.

Ob es Urine giebt, die gar kein Chromogen enthalten, lässt sich wohl schwer entscheiden. Wahrscheinlich ist das freilich nicht, wenn man fast regelmässig sieht, wie der Absorptionsstreifen zunächst von Tag zu Tag an Intensität zunimmt und erst mit dem Auftreten der Gelbfärbung allmählich abblasst.

Dagegen ist es nicht unwahrscheinlich, dass es in einzelnen Fällen Urine giebt, die kein oder fast gar kein Urobilin, sondern nur Chromogen enthalten. Dafür spricht wenigstens der Befund, dass sich in Urinen, die Anfangs nicht die geringste Reaction zeigten, noch nach Tagen Fluorescenz, Pigmentirung und Absorptionsstreifen einstellen können. Auch Eichholz spricht diese Vermutung aus.

Ad 4.

Sind die von Mac Munn, Eichholz und Jolles gefundenen spectralen, colorischen und chemischen Merkmale des normalen und des pathologischen Urobilins von praktischer Bedeutung?

Die von den 3 Autoren aufgestellten Merkmale sind folgende:

1. Mac Munn:

„Es giebt das pathologische Urobilin ausser dem Streifen zwischen b und F noch 2 Streifen in Gelb und Rot."

Mit dem Taschenspectroscop waren die beiden anderen Streifen nie zu sehen, obwohl ich sehr stark Urobilin-haltigen pathologischen Harn zu untersuchen Gelegenheit fand. Auch Eichholz konnte sich nicht von ihrem Vorhandensein überzeugen. Es wäre ja möglich, dass sie in einem grossen Spectroscop bei dicker Schicht der untersuchten Lösung sichtbar würden; practisch kommen sie jedenfalls nicht in Betracht.

2. Eichholz:

a) „Die pathologischen sauren Lösungen sind alle rot (rose-pink, wenn verdünnt; claret-red, wenn unverdünnt); die normalen sauren Lösungen sind hellbraun."

b) „Das pathologische Spectrum greift auf beiden Seiten über b und F hinaus und zwar im Gelbgrün sogar über E. Ausser dem Teil des Absorptions-Schattens zwischen b und F ist noch der Teil des Schattens jenseits von E durch besondere Intensität ins Auge fallend. Das normale Spectrum zeigt einen Streifen zwischen b und F ohne Intensitätsunterschiede."

Zu a bemerke ich: Die pathologischen Lösungen sehen weniger burgunderrot (claret heisst ja im Englischen der Rotwein) als rotbraun aus; ich möchte die Farbe eher dem Tokayer als dem „claret" vergleichen. Ich möchte hier erwähnen, dass ein concentriertes Extract aus einem normalen Urin mit ziemlich reichlichem Urobilingehalt an Färbung einem Extract aus pathologischem Urin unter Umständen nicht im geringsten nachsteht. Auffällig ist dieser Farbenunterschied jedenfalls nur bei sehr hohem Urobilingehalt des pathologischen Harns. Auch bei hohen Fieberharnen, wo doch die Urobilin-Ausscheidung bedeutend verstärkt sein soll, fand ich Extracte, deren Färbung kaum intensiver war als bei normalen Harnen.

Einer Hellbraunfärbung von normalen, sauren Urobilinlösungen kann ich nicht ohne weiteres beistimmen. Diese Färbung tritt meist erst kürzere oder längere Zeit nach dem Säurezusatz auf je nach der Menge des vorhandenen Urobilin. Wie ich sie deute, habe ich oben angegeben. Aus dem Farbenunterschied auf eine Verschiedenheit des Urobilin in normalen und pathologischen Urin zu schliessen, wage ich nicht. Denn durch Verdünnung kann man aus den pathologischen Extracten Rosafärbungen erhalten, die den normalen vollkommen gleichen.

ad b) Die spectralen Unterschiede wurden von mir annähernd gleich gefunden. In meinem Spectroscop liess sich freilich nicht ein Überschreiten von E beobachten, noch viel weniger eine intensive Schattierung dieses Teils des Absorptionsstreifens.

3. Jolles:

a) „physiologisches Urobilin zeigt nach erfolgter Oxydation mit Salpetersäure weder Fluorescenz noch Spectrum, während pathologisches Urobilin nach derselben Behandlung unverändert bleibt."

b) „pathologisches Urobilin zeigt einen scharf begrenzten Streifen zwischen b und F; physiologisches Urobilin einen nach beiden Seiten unregelmässig verlaufenden."

ad a) Verdünnt man das pathologische Urobilin-Extract, so reagiert es auf Zusatz von Salpetersäure genau wie das normale Urobilin-Extract; es liegt demnach wohl nur ein Quantitäts-Unterschied vor.

ad b) Der Streifen des pathologischen Urobilins ist in der That meist scharf begrenzt, aber er überschreitet in den meisten Fällen, man kann sagen stets F; ich habe in meinem kleinen Spectroscop, in dem die Dispersion natürlich nur gering ist, aber auch die Empfindung gehabt, als ob er sich im Gelbgrün nicht nur bis b, sondern bis E erstrecke. Im physiologischen Extrakt habe ich eine verschwommene Schattierung öfters beobachtet, ein Übergreifen über b und F kam aber sehr selten spontan, meist erst nach mehrtägigem Beobachten vor.

Ich habe folgende Auffassung betreffs des pathologischen und normalen Urobilins bekommen: Es giebt im Grunde genommen keinen Unterschied des Urobilins im normalen und pathologischen Harn. Die Verschiedenheiten, die unsere Reactionen liefern, bestehen nur in verstärkter Farbengebung und Spectralwirkung im pathologischen Urin infolge von quantitativ, nicht qualitativ verschiedenem Gehalt. Die im pathologischen Harn in grösserer Menge vorhandenen höheren Oxydationsproducte des Urobilins bedingen eine Verbreiterung des eigentlichen Urobilinstreifens, der höhere Urobilingehalt eine intensive Rostbraun- bis Gelbfärbung gegenüber der zarten Rosafärbung des normalen Extractes. Es sind diese beiden Merkmale für die Beantwortung der Frage, ob normaler oder pathologischer Urobilingehalt vorliegt, zu verwerten. Doch stets muss man sich darüber klar sein, dass Schwankungen im normalen und pathologischen Urin in sehr weiten Grenzen möglich sind.

ad 5.

Ist der Urobilin-Nachweis von hoher diagnostischer Bedeutung?

Der einfache Urobilin-Nachweis in einem Harn beweist eigentlich gar nichts. Wie erwähnt tritt diese Reaction auch im Urin relativ gesunder Personen in den extremsten Grenzen ein. So ist selbst das Vorhandensein eines balkenartigen Streifens zwischen b und F durchaus nicht der Beweis vermehrter Urobilin-Ausscheidung. Als solchen könnte man die Reaction nur verwerten, wenn man Gelegenheit hätte, einen Urin älteren Datums von derselben Person zum Vergleich zu untersuchen.

Von einer pathologischen Stärke der Urobilin-Ausscheidung kann man höchstens sprechen, wenn schon sofort nach der Extraction die Urobilinprobe einen Streifen ergiebt, der über b und F hinausreicht. Dann zeigt der Urin selbst meist einen rötlichen Farbenton, — besonders gut sieht man ihn im Reagenzglas am Spiegel der Oberfläche — und durch das Spectroscop betrachtet einen sehr deutlichen Absorptionsstreifen, der entweder nur den Bereich des von mir als pathologischer Urobilinstreifen (conf. Spectrum III) bezeichneten Absorptionsstreifens oder das ganze violette Ende des Spectrums umfasst. Man braucht dann eigentlich gar nicht erst ein Chloroform-Extract herzustellen, wenn man nicht das Vorhandensein anderer Pigmente mit gleicher spectroscopischer Wirkung ausschliessen will.

Trotzdem wird ein solcher Absorptionsstreifen stets nur die Diagnose wahrscheinlicher machen. Die Diagnose allein auf den Nachweis des Urobilins zu gründen, ist jedenfalls bei den vorhandenen Schwankungen im Vorkommen nicht angezeigt, vor allem wenn man bedenkt, dass die Entstehung der pathologischen Urobilinurie eine sehr verschiedene sein kann, denn es könnte

1) eine vermehrte Hydrobilirubinbildung durch abnorme Fäulnisvorgänge im Darm,
2) Abnorm starke Resorption von Hydrobilirubin durch die Darmwand und
3) vermehrte Bildung und Secretion von Gallenfarbstoff

a) vielleicht infolge der Aufnahme von Blut- und Muskelfarbstoff resp. deren Derivaten aus den Ingestis,

b) infolge der Aufnahme von Blutfarbstoff aus dem eigenen Körper des Patienten

statthaben. Die Überzeugung, dass der Urobilin-Nachweis stets nur ein sehr unsicheres Hülfsmittel der Diagnostik bleiben wird, drängt sich einem auch auf, wenn man, die Vielseitigkeit der Angaben, bei welchen Erkrankungen sich vermehrte Urobilinurie findet, betrachtet. Ich führe zum Beweis hier nur 2 Verzeichnisse an. v. Jaksch macht darüber folgende Bemerkungen: „Urobilinurie höheren Grades findet sich:

1) bei Allgemein-Erkrankungen mit Zerfall roter Blutkörperchen, z. B. Scorbut, Carcinose, nicht hingegen bei morbus Addisonii.

2) bei atrophischer und hypertrophischer Lebercirrhose und Stauungsleber,

3) bei Gehirnblutungen, haemorrhagischen Infarcten, Haematocele retrouterina, Extrauterinschwangerschaft."

Hoppe-Seyler formuliert seine Angaben wie folgt:

„Vermehrung der Urobilin-Ausscheidung ist zu konstatieren:

1) bei Stauung der Galle in der Leber, wenn die Diurese reichlich war oder noch Galle in den Darm gelangte, wie bei Polycholie.

2) bei Stagnation des Dickdarm-Inhalts, nicht bei der des Dünndarm-Inhalts.

3) bei Blutungen in innere Organe.

Einigermassen normale Werte fanden sich in Fällen von perniciöser Anaemie, Leucaemie und Pseudoleucaemie.

Herabgesetzt war die Urobilin-Ausscheidung

1) bei darniederliegender Leberthätigkeit infolge von Kachexie, Inanition, manchen Anaemien u. s. w.

2) bei Stauung der Galle ohne jeden Abfluss in den Darm und geringer Diurese.

3) einige Zeit nach Ablauf eines Icterus."

Wichtiger als der Nachweis des Vorhandenseins ist vielleicht der Nachweis des Fehlens bei bestehendem Icterus. Denn das ist, wie Friedr. Müller besonders betont, ein sicheres Dia-

gnosticum für die völlige Undurchgängigkeit des Ductus choledochus. Völlig unbeanstandet ist freilich auch diese Meinung über den Wert des Urobilin-Nachweises nicht geblieben.

Es sei mir am Schluss erlaubt, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. v. Starck, für die Überlassung des Themas und die stets so freundlich erwiesene Unterstützung meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Litteratur:

Jaffé: Centralblatt für die med. Wissenschaften 1868. Archiv für patholog. Anat. Band 47.

Méhu: Journal de pharm. et de chim. Août. 1878.

Quincke: Virchows Archiv 1884. Bd. 95.

Mac Munn: Journal of Physiolog. Vol. X. 1889.

Hoppe-Seyler: Virchow's Archiv. Band 124. 1891.

Friedr. Müller: Schlesische Gesellschaft für vaterländische Cultur. 70. Jahresbericht. I. med. Abteil.

Eichholz: Journal of Physiolog. Vol. XIV. 1893.

Jolles: Pflüger's Archiv. Band 61. 1895.

Gerhard: Zeitschrift für klin. Med. Band 32.

v. Jaksch: klin. Diagnostik. 3. Auflage.

v. Noorden: Pathologie des Stoffwechsels.

Lebenslauf.

Ich, Johannes Schoedel, ev. Conf. wurde am 28. X. 1873 zu Chemnitz als Sohn des Fabrikanten J. Th. Schoedel geboren. Ostern 1884 trat ich in das Gymnasium meiner Vaterstadt ein und verliess dieses nach bestandener Reifeprüfung Ostern 1893. Ich studirte Medizin in Freiburg i. Br., München und Kiel. Das Tentamen Physicum bestand ich am 21. II. 95 zu Freiburg; am 7. I. 98 beendete ich in Kiel das med. Staatsexamen, dem am 12. I. 98 das Examen rigorosum folgte.